1934

Untersuchungen über Genomorphin

Lane Medical Library

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen

vorgelegt von

Wilhelm Theiß

aus Bermersheim

(Kreis Worms a. Rhein)

Gießen 1934

Druckerei Wilh. Herr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Gießen.

Referent: Privatdozent Dr. Anton.

Das Auftreten von Suchterscheinungen nach längerem Gebrauch von Opiumalkaloiden hat immer wieder zur Suche nach Mitteln geführt, die neben einer ausreichenden analgetischen Wirkung die bekannten nachteiligen Gewöhnungsfolgen vermissen lassen.

Die französischen Forscher Polonowsky und Nitzberg glauben für eine Reihe von Alkaloiden: Eserin, Atropin, Scopolamin und Morphin durch chemische Umsetzungen eine Möglichkeit gefunden zu haben, die Toxizität dieser Stoffe wesentlich herabzusetzen, und so die nachteiligen Eigenschaften auszuschalten, ohne dabei jedoch die therapeutische Wirksamkeit der Mittel zu vermindern. Die Autoren bezeichnen ihre nach einem besonderen Verfahren behandelten Alkaloide als Genalkaloide.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit gelten ausschließlich dem Morphin, bezw. dem Genomorphin. Polonowsky und Nitzberg sind der Ansicht, daß es sich bei dem Genomorphin um eine bereits in der Pflanze vorhandene Vorstufe handele. Chemisch wird das Genomorphin als Morphiumamino-oxyd mit der Formel $C^{17}O^{19}H4N$ angegeben.

Ungelöst stellt das Genomorphin ein weißes Pulver dar, das aus Kristallen besteht. Sein Schmelzpunkt liegt bei 275°. Es ist schwer wasserlöslich und reagiert neutral bei Lakmus, basisch bei Helianthin.

In der deutschen Literatur liegt bisher nur eine experimentelle Veröffentlichung über das Genomorphin von Keil, Schmidt und Günther[1]) vor. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß die analgetische Wirkung des Genomorphins am Kaninchenauge nach der Methode von Weisz[2]) bestimmt etwa nur dem 20. Teil des Morphin. hydrochloricum entspricht, was etwa die Hälfte der Wirksamkeit des Veramons ausmacht.

Bei der Straub'schen Schwanzreaktion konnten diese Forscher ebenfalls nur ein 20tel der Wirkung des Genomorphins verglichen mit der des Morphinum hydrochloricums feststellen. Die Untersuchungen von Keil, Schmidt und Günther beschränken sich indessen nur auf das Tierexperiment.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, durch weitere Versuche am Menschen und Tier die Wirkungen des Genomorphins zu erforschen.

Methodisches.

Zu unseren Untersuchungen benutzten wir eine 2 %ige wässrige Lösung von Genomorphin, die uns durch die Vermittlung des Apothekenbedarfs-Kontors Berlin, bezw. der Deutschen Gesellschaft für Pharmazie und Kosmetik Berlin, denen wir an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen, zur Verfügung gestellt war.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden beim Menschen mit Kapillarblut aus der Fingerbeere, beim Kaninchen mit Blut aus der Ohrvene nach Hagedorn-Jensen vorgenommen. Weitere Einzelheiten der Versuchsanordnung sind bei den Versuchen beschrieben.

Der Blutzucker nach einer Genomorphininjektion beim Menschen und Tier.

Bekanntlich verhält sich der Blutzucker beim Menschen und beim Tier nach einer Morphineinspritzung vollständig verschieden. Simenauer und Pulfer[3]) zeigten, daß es beim Menschen im Gegensatz zum Tier zu keiner Hyperglykämie kommt. Unberücksichtigt kann bei den Versuchen über die Hyperglykämie nach Morphindarreichung die geringe Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut bleiben. Sie ändert sich auch beim Tier, wie Anton[4]) zeigen konnte, während des Blutzuckeranstiegs nach einer Morphininjektion nur wenig.

Tabelle I veranschaulicht deutlich, daß nach einer Genomorphininjektion beim Menschen von kleinen Abweichungen abgesehen, die noch im Gebiete physiologischer Schwankungen liegen, der Blutzucker konstant bleibt. Genomorphin zeigt mit Rücksicht auf die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels demnach dasselbe Verhalten wie Morphin.

In einer 2. Versuchsreihe wurde die Einwirkung des Genomorphins auf den Blutzucker des Kaninchen untersucht. Beim Tier kommt es im allgemeinen nach Zufuhr geringer Mengen Morphin bei subkutaner, intramuskulärer oder intravenöser Anwendung zu beträchtlichen Anstiegen des Blutzuckers, vorausgesetzt, daß die Tiere sich in einem guten Ernährungszustande befinden, und die Glykogenspeicher der Leber aufgefüllt sind.

Wie aus zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre einwandfrei hervorgeht, beruht der Anstieg des Blutzuckers nach einer Morphininjektion auf einer Adrenalinausschüttung der Nebennieren, der zu einem Glykogenabbau in der Leber führt und so den Anstieg des Blutzuckers bewirkt. Allgemein kann man sagen, daß der Anstieg des Blutzuckers im Verlauf von etwa 1 Stunde erfolgt, und daß der Blutzucker im Verlauf kürzerer oder längerer Zeit wieder das Ausgangsniveau erreicht.

Bei unseren Versuchen wurde so verfahren, daß den Tieren, die seit 18 Stunden nüchtern waren, morgens Blut aus der Ohrvene zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers entnommen wurde. Darauf erhielten die Tiere intravenös Genomorphin injiziert und weitere Blutzuckerbestimmungen wurden in bestimmten Zeitabständen angeschlossen.

Nach Angaben der Hersteller des Genomorphins entsprechen 2 ccm 2 %iges Genomorphin einem Zentigramm Morphium-hydrochloricum. Aus der Tabelle II geht deutlich hervor, daß es nach der Genomorphininjektion selbst nach größeren Genomorphinmengen im allgemeinen nur zu geringen Blutzuckeranstiegen gekommen ist, so wie sie mitunter auch normalerweise beim Kaninchen oder nach indifferenten Injektionen beobachtet werden können. Der durch Genomorphin ausgelöste Adrenalineffekt scheint nach diesen Versuchen in der Tat nur sehr gering zu sein, bezw. ganz zu fehlen. Die entsprechende Menge von 1 Zentigramm Morphin führt hingegen beim Kaninchen gewöhnlich über 100 % Blutzuckersteigerungen herbei. Der Einfluß auf das sympathische Nervensystem muß daher auch bei Anwendung größerer Mengen von Genomorphin beim Kaninchen für gering gehalten werden.

Blutzuckerkurven nach Insulinverabreichung bei längere Zeit unter Genomorphinwirkung stehenden Kaninchen.

Aus noch unveröffentlichten Versuchen Antons geht hervor, daß Morphinisten während der Entwöhnung bei geringer Nahrungsaufnahme große Dosen von Insulin vertragen können, ohne hypoglykämische Erscheinungen zu zeigen. — Wie Anton und Birk[5]) am Kaninchen zeigen konnten, beruht dieses Verhalten auf einer Insulinresistenz, die sich beim unter chronischer Morphinwirkung stehenden Menschen oder Tier mit fortschreitendem Gebrauch entwickelt und einige Zeit nach Absetzen des Alkaloids auch wieder verschwindet. Sicher hängt diese Störung zum Teil mit der von Anton festgestellten Leberfunktionsstörung des Morphinisten zusammen. Die Leberfunktionsstörung zeigt sich ferner beim Menschen (Anton), Hund (Birk) und Kaninchen (Koopman)[6]) in der Weise, daß nach peroraler Zufuhr von Traubenzucker, beim Menschen außerdem noch Laevulose, Blutzuckerkurven beobachtet werden können, die das Gepräge von Diabetikerkurven tragen, oder daß Blutzuckersteigerungen über mehrere Stunden auftreten, wie sie für parenchymatöse Leberschädigungen charakteristisch sind. Offenbar entwickelt sich beim Morphinisten durch den fortgesetzten Gebrauch des Alkaloids eine Assimilationsstörung für Kohlehydrate.

Für den Nachweis der Störungen des Kohlehydratstoffwechsels beim morphiumkranken Organismus stehen also zwei

Methoden zur Verfügung. 1. Die perorale Darreichung eines bestimmten Kohlehydrates und die Verfolgung des Blutzuckers über mehrere Stunden oder 2. die Beobachtung des Blutzuckers nach einer Insulininjektion. Beim Menschen scheint es nach unserem noch nicht vervollständigtem Versuchsmaterial in vielen Fällen zu einem paradoxen Anstieg des Blutzuckers zu kommen mit verzögertem Abfall gegenüber dem Verhalten nach beendeter Entwöhnung.

Beim morphingewöhnten Hund und beim Kaninchen ist die Differenz der Insulin-Blutzuckerkurven bei Anwendung gleicher Dosen Insulin vor und nach der Entwöhnung weniger ausgesprochen als beim morphinsüchtigen Menschen.

Bei den vorliegenden Versuchen, die an ausgewachsenen Kaninchen beiderlei Geschlechts vorgenommen wurden, kam die Methode der Blutzuckerbestimmungen in bestimmten Zeitabständen nach subkutaner Insulindarreichung zur Anwendung. Bei den Versuchen wurde so verfahren, daß zunächst vor Beginn der chronischen Genomorphinzufuhr, die mit Ausnahme der Sonntage stattfand, eine Insulin-Blutzuckerkurve gewonnen wurde. Eine weitere Kurve wurde nach 16tägiger Zufuhr von Genomorphin, das in steigenden Mengen gegeben wurde, erhalten. Einzelheiten sind aus der Tabelle III zu ersehen.

Zu einer Veränderung der Blutzuckerkurven der unter Genomorphin stehenden Tiere ist es nicht gekommen. Es ist jedoch damit nicht gesagt, daß sich bei weiterer Zufuhr von Genomorphin nicht die gleiche Störung wie bei Morphinverabreichung eingestellt hätte. Leider mußten die Versuche aus äußeren Gründen abgebrochen werden, da eine rechtzeitige Überweisung ausreichender Versuchsmengen Genomorphin nicht erfolgte.

Es ist jedoch beabsichtigt, die Versuche bei Bereitstellung größerer Mengen Genomorphin zu wiederholen und über einen längeren Zeitraum hinaus auszudehnen.

Die geringere Toxizität des Mittels scheint auch aus dem Verhalten des Gewichts bei längerer fortgesetzter Verabreichung hervorzugehen.

Wie Tabelle IV zeigt, ist es bei Tier 1 und 5 während der 14tägigen Genomorphinzufuhr zu Gewichtsanstiegen gekommen, während die anderen 3 Versuchstiere zum Teil nur geringe Abnahmen des Körpergewichts zeigen.

Das Verhalten von Blutdruck, Puls und Atemfrequenz nach subkutaner Genomorphinverabreichung beim Menschen.

Die Eigenschaft, die Erregbarkeit des Respirationszentrums herabzusetzen, haben alle sogenannten Narkotika, d. h. alle die Stoffe, die ganz im allgemeinen die Erregbarkeit des Zentralnervensystems vermindern. Die Narkotika der Morphingruppe

setzen spezifisch die Erregbarkeit des Atemzentrums herab und zwar lange bevor, oder daß überhaupt eine betäubende Wirkung hervorgerufen wird. In den Lehrbüchern der Pharmakologie findet man mitunter die Ansicht vertreten, daß nach kleinen Gaben von Morphin, die in die therapeutische Größenordnung fallen, sich die Erregbarkeitsverminderung in einer verlangsamten und vertieften Atmung — Vergrößerung des Atemvolumens — äußert. Dasselbe Verhalten soll sich auch bei Tierarten feststellen lassen, bei denen Morphin und seine Derivate keinen erregenden Einfluß auf das Zentralnervensystem ausüben. Demgegenüber konnte Anton[7]) in Versuchen am Kaninchen sowohl eine Verminderung der Atemfrequenz als auch des Atemvolumens verglichen mit der Ausgangsatmung feststellen.

Die Frage nach narkotischen Mitteln ohne Beeinflussung der Atmung gewinnt im Zusammenhang mit der Behandlung von Gasverletzten im Kriege besondere Bedeutung. Bekanntlich zeigten die Erfahrungen des Weltkrieges, daß Morphin trotz des unbedingt vorliegenden Bedürfnisses einer beruhigenden Behandlung in jedem Fall bei Gasverletzten abzulehnen und zu vermeiden ist. Die wichtigste Maßnahme namentlich bei bestimmten Formen der Gasvergiftung, die völlige Ruhigstellung der Kranken, fordert dazu auf, jedes neuerscheinende narkotische die Oxydationsvorgänge herabsetzende Mittel auch hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf das Atemzentrum zu untersuchen. In neuerer Zeit werden namentlich von amerikanischer Seite Schlafmitteln bestimmte Vorzüge in der Behandlung Gaskranker nachgerühmt.

Die von den Herstellern dem Genomorphin nachgesagte Verminderung der toxischen Eigenschaften veranlaßte in einer größeren Reihe von Versuchen, die Beeinflussung der Atmung zu verfolgen. Gemeinsam mit der Untersuchung der Atmung wurde den Kreislaufverhältnissen besondere Beachtung geschenkt. Bekanntlich wird im allgemeinen der Kreislauf durch Morphin nur wenig beeinflußt.

Beim Menschen folgt einer vorübergehenden Pulsbeschleunigung meist eine mäßige Pulsverlangsamung. Die meisten Angaben sind dahin lautend, daß mit der nach Morphinzufuhr einsetzenden Pulsverlangsamung auch eine Blutdrucksenkung einhergeht[8]).

Die Versuche zur Feststellung der Veränderung des Atemvolumens nach Genomorphingaben wurden mit dem Knipping'schen bezw. dem Krogh'schen Apparat vorgenommen. In weiteren von diesen gesonderten Versuchen wurde nach therapeutischen Genomorphingaben Atemfrequenz, Blutdruck und Pulszahl untersucht. Die Blutdruckbestimmungen erfolgten auf manometrischem Wege. Die folgenden Tabellen V und VI belehren über das Ergebnis der Versuche.

Die Versuche, die sich mit dem Verhalten des Atemvolumens befassen, zeigen, daß eine gleichsinnige Beeinflussung nicht vorliegt. Bei den Versuchspersonen, bei denen eine Verminderung des Atemvolumens vorliegt, ist die Reduktion der O_2 zufuhr auf geringe Werte beschränkt.

Das Verhalten der Atemfrequenz zeigt in einer Reihe von Fällen eine unerheblich fallende Tendenz, während bei einer geringen Zahl von Beobachtungen keine Frequenzverminderung erkennbar ist. Die vielfach bei Morphindarreichung festgestellte Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung tritt nach Genomorphinzufuhr bei einzelnen der Beobachtungen in geringem Maße in Erscheinung.

Nach den vorliegenden Untersuchungen kann also geschlossen werden, daß auf therapeutische Genomorphingaben hin keine tiefgreifenden Änderungen von Atmung und Kreislauf erfolgen.

Über Beobachtungen von Genomorphinanwendungen bei Patienten.

In 19 Fällen wurde Genomorphin zur symptomatischen Behandlung namentlich von Schmerzzuständen angewandt. Die folgenden Auszüge aus den Krankengeschichten belehren über die Wirkung des Mittels. Es wurde stets 2 % Genomorphin in Lösung subkutan oder peroral gegeben.

Fall 1. Frau W., 35 Jahre alt. Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Es besteht Atemnot bei Treppensteigen. Sie klagt über Schlingbeschwerden und Husten. Zur Herbeiführung eines ruhigen Schlafes, der oft von Husten unterbrochen war, erhält die Patientin seit 14 Tagen 15 Tropfen einer 2 %igen Morphiumlösung, auf die sie gut schläft. Der gleiche Erfolg ist nach einer an mehreren Abenden hintereinander erfolgenden peroralen Gabe von 20 Tropfen 2 %igen Genomorphins festzustellen. Nach jeder Genomorphinverabreichung war der Schlaf gut.

Fall 2. Herr E., 34 Jahre alt, Monteur, hat sich vor 14 Tagen in einer Transmission schwer verletzt, wobei ihm der linke Calcaneus fast vollständig zertrümmert wurde. Die Demarkation und die Abstoßung des nekrotischen Gewebes geht unter großen Schmerzen vor sich. Zur Linderung seiner Schmerzen erhält der Patient zunächst abwechselnd 1—2 Tabletten Veramon, die anfangs schmerzlindernd wirken, später jedoch auf die Schmerzen keinerlei Einfluß mehr ausüben. Auf perorale Verabreichung von 15 Tropfen einer 2 %igen Morphiumlösung tritt Schmerzfreiheit ein. Nach einer subkutanen Injektion von 2 ccm einer 2 %igen Genomorphinlösung kann erst nach 2 Stunden beim Patienten Schlaf festgestellt werden. Bei einem zweiten Versuch erhält der Patient abends 9 Uhr 40 Tropfen der 2 %igen

Genomorphinlösung. Er ist daraufhin für den größten Teil der Nacht schmerzfrei.

Fall 3. Herr F., 16 Jahre alt, wurde wegen eines doppelseitigen Leistenbruches operiert. Am Tage der Operation erhält er zur Beseitigung der postoperativen Beschwerden 2 ccm der 2 %igen Genomorphinlösung, also 0,04 g Genomorphin, was 0,01 g Morphium entspricht. Eine analgetische Wirkung war nicht festzustellen. Der Patient konnte die ganze Nacht nicht schlafen.

Fall 4. Frau B., 55 Jahre alt. Postoperative Beschwerden nach vorderer und hinterer Scheidenplastik. Die Patientin bekommt am ersten Tag nach der Operation ½ ccm Holopon, auf das sie gut ruht. 3 Tage nach der Operation abends ½8 Uhr erhält die Patientin 20 Tropfen einer 2 %igen Genomorphinlösung, kann aber die Nacht nicht schlafen und fühlt sich am nächsten Morgen sehr müde.

Fall 5. Herr R., 33 Jahre alt, erhält am Abend nach einer Appendektomie 2 ccm der 2 %igen Genomorphinlösung subkutan injiziert. Wegen Schmerzen im Operationsgebiet mußte er später noch 15 Tropfen einer 2 %igen Morphiumlösung peroral erhalten, worauf er 4 Stunden frei von Schmerzen war.

Fall 6. Frau R., 40 Jahre alt. Postoperative Beschwerden nach Anlage eines anus präternaturalis wegen Rectum-Carcinom. Am 2. Tag nach der Operation bekam die Patientin 1 ccm Eucodal, ohne eine besondere Linderung ihrer Beschwerden zu verspüren. Am darauf folgenden Tag erhält die Patientin abends 20 Tropfen einer 2 %igen Genomorphinlösung, ohne daß eine deutliche analgetische oder Schlafwirkung beobachtet werden konnte.

Fall 7. Frau S., 27 Jahre alt, Hirntumor. Leidet seit mehreren Monaten an Übelkeit, Erbrechen, an paretischen Erscheinungen der Beine und des linken Armes. Ferner liegen eine Reihe von Hirnnervenstörungen vor. Zeitweise traten starke Kopfschmerzen auf, so daß die Kranke laut zu klagen anfängt. Auf Verabreichung von Narkotica (Morphium und Eucodal) gehen die Schmerzen zurück. In letzter Zeit mußte die Patientin zur Linderung außerordentlicher heftiger Kopfschmerzen Morphium-Scopulamin erhalten. Es besteht der Verdacht, daß es sich um „Thalamus-Kopfschmerzen" handelt. Am 14. IX. 33 erhielt die Patientin statt der bisherigen mehrmaligen täglichen Morphium-Scopulamin- oder Morphium-Injektionen morgens 2 ccm Genomorphin subkutan, und im Laufe des Tages noch 2 mal 20 Tropfen Genomorphin peroral mit dem Erfolg, daß die Kopfschmerzen stundenweise vollständig nachließen. Ein unzweifel-

hafter Einfluß auf die stark exacerbierenden Kopfschmerzen war erkennbar.

Fall 8. Herr S., Friseur, 55 Jahre alt. Urogenitaltuberkulose seit mehreren Jahren. Starke Schrumpfblase. Der Kranke ist gezwungen, alle 30 bis 60 Minuten zu urinieren. Wegen sehr starker Blasenschmerzen erhält der Kranke seit längerer Zeit 3—5 Zentigramm Morphium subkutan über den Tag verteilt verabreicht. Die an Stelle der Morphiumspritzen gegebenen Genomorphin-Injektionen hatten eine starke analgetische Wirkung. Vielleicht war die auffallend gute Wirkung auch durch den Wechsel der Medikamente bedingt.

Fall 9. Frau B., 60 Jahre alt. Tumor der Medulla spinalis in Höhe des 2.—3. Brustwirbels. Spastische Parese beider Beine mit starken Schmerzparoxysmen der unteren Extremitäten. Das Krankheitsbild bestand bei der Aufnahme in die Klinik schon seit über einem Jahr. Wegen starken Morphiumabusus wurde zunächst mit Insulin und Traubenzucker eine erfolgreiche Entziehungskur nach dem von Anton und Anton und Jakobi [9]) gegebenen Vorschriften durchgeführt. Die Kranke wurde zur Laminektomie in die Chirurgische Klinik verlegt. Bei ihrer Rückverlegung auf die innere Abteilung erhielt sie täglich etwa alle 4 Stunden 1 ccm 2 % Morphium subkutan verabfolgt. Der Ersatz mit entsprechend hohen Dosen Genomorphin war wirkungslos.

Fall 10. Herr T., 22 Jahre alt. Buchdrucker. Gelenkrheumatismus des rechten Schultergelenks mit starken Schmerzen. Auf die Verabreichung verschiedener Salicylverbindungen tritt keine Verminderung der Schmerzen ein, Genomorphin 0,04 g peroral gegeben, führt Schmerzfreiheit auf die Dauer einer halben Stunde herbei.

Fall 11. Herr J., 41 Jahre alt, Ischias. Der Patient leidet schon seit mehreren Jahren an einem Ischiasleiden und suchte bereits deswegen im Jahre 1929 zum ersten Male die Klinik auf. Als er im August 1933 erneut zur Aufnahme kommt, liegt eine linksseitige ausgesprochene Ischias vor. Die Schmerzen sind so stark, daß der Patient nachts nicht schlafen kann. Eine Genomorphininjektion bewirkt nur auf die Dauer von 1 $^1/_2$ Stunden Schmerzfreiheit.

Fall 12. Herr Sch., 61 Jahre alt. Neoplasma der linken Beckenhälfte mit teilweiser Zerstörung der Darmbeinschaufel und der Fossa acetabuli. Es bestehen ischiasähnliche Symptome. Der Kranke leidet unter außerordentlich starken Schmerzen der linken Beckengegend, die in den linken Oberschenkel ausstrahlen. Der Kranke erhält 3 mal 35 Tropfen 2 %iges Genomorphin per os verabreicht, ohne daß eine schmerzlindernde Wirkung beobachtet werden konnte. Es muß jedoch betont

werden, daß auch nach Verabreichung von anderen schweren Narkotica wie Eucodal, nur eine geringe und vorübergehende analgetische Wirkung eintrat.

Fall 13. Herr M., 36 Jahre alt, Kriegsinvalide. Blasencarcinom mit Knochenmetastasen der Halswirbelsäule. Es bestehen starke neuralgiforme Schmerzen im Bereich der Halswirbelsäulengegend, die in die rechte Schulter ausstrahlen. Auf 3 malige Verabreichung von 20 Tropfen 2 %iger Genomorphinlösung pro die tritt eine Herabsetzung der Schmerzen ein. Im weiteren Verlauf der Erkrankung waren infolge von heftigen Schmerzen Morphiuminjektionen, die mit Gaben von Gelonida antineuralgica kombiniert waren, erforderlich.

Fall 14. Herr St., 54 Jahre alt, Fabrikarbeiter. Sarkom der linken Halsseite, ausgehend von der linken Tonsille mit Drüsenmetastasen der Supraklavikulargegend verbunden mit heftigen Schmerzattacken, die vom Plexus cervicalis ihren Ausgang nehmen. Schmerzfreiheit wurde herbeigeführt durch mehrere Tabletten Veramon und Gelonida antineuralgica. Ebenso ließ sich die Schmerzfreiheit durch eine 3—4 malige perorale Gabe von 20 Tropfen einer 2 %igen Genomorphinlösung pro die erreichen.

Fall 15. Frau W., 67 Jahre alt. Leidet seit mehreren Jahren an Brennen und Jucken der Vulva neben Fluor albus. Auf 2 ccm Genomorphin subkutan vorübergehendes geringes Nachlassen des Juckens.

Fall 16. Frl. Sch., 53 Jahre alt, leidet seit längerer Zeit an rheumatischen Beschwerden auf der Basis einer Arthritis deformans beider Schulter- und Kniegelenke. Nach 3 ccm Genomorphin, 2 %, subkutan verabfolgt, tritt Schmerzfreiheit ein, und die Patientin hat eine ruhige Nacht mit gutem Schlaf.

Fall 17. 52jähriger Mann, der seit 14 Tagen an einer Pleuritis sicca erkrankt ist, erhält zur Herbeiführung einer schmerzfreien Atmung Gelonida antineuralgica. Auf subkutane Genomorphinapplikation 2 ccm, 2 %, tritt nach kurzer Zeit Schmerzfreiheit ein. Die Atemfrequenz beträgt vor der Injektion 24 Atemzüge / 1 Minute, 15 Minuten nach der Spritze 18 Atemzüge / 1 Minute, nach 30 Minuten 16, nach 50 Minuten 15 Atemzüge / 1 Minute. Die gleiche Atemfrequenz ist auch noch nach 100 Minuten festzustellen.

Es ist also in diesem Falle eine deutliche Erregbarkeitsverminderung des Atemzentrums nachweisbar. Eine stärkere Summation von Atmungsreizen — Dehnungsreiz der Lunge und CO_2Spannung im Blute — sind zur Auslösung des Atemrhythmus erforderlich geworden.

Genomorphin führt also ähnlich wie man es von Morphium her kennt, den gewünschten Effekt einer schmerzfreien Atmung herbei.

Fall 18. 77jährige Frau, die an trockener Bronchitis, Husten, Atemnot und an Schlaflosigkeit leidet, erhält statt Codein 20 Uhr 15 Tropfen 2 %iges Genomorphin peroral verabreicht. Der quälende Hustenreiz verschwindet völlig, und die Patientin hat bis 5 Uhr früh einen ununterbrochenen tiefen Schlaf. Auch in den beiden folgenden Nächten, in denen die Patientin Genomorphin in gleicher Weise verabreicht erhielt, war bei Aufhören jeden Hustenreizes der Schlaf ruhig und ununterbrochen.

Fall 19. 70jähriger Mann leidet seit mehreren Jahren an Asthma bronchiale mit starken Anfällen von Atemnot, die sich in letzter Zeit wesentlich gesteigert haben. Seit 3 Tagen besteht ein Status asthmaticus mit hochgradiger Atemnot. Auf Genomorphinmedikation 15 Tropfen, 2 %, abends tritt Beruhigung der Respiration und das subjektive Gefühl der Beschwerdefreiheit ein.

In der folgenden Aufstellung (Tabelle VII) sind die Ergebnisse über die Beobachtungen bei Anwendung von Genomorphin bei Kranken tabellarisch zusammengefaßt. In 8 von 19 Fällen wurde eine wirksame Analgesie für längere Zeit hergestellt. In den übrigen Fällen war keine oder nur eine vorübergehende Schmerzlinderung feststellbar.

Besprechung der Ergebnisse.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten das Ziel, festzustellen, ob Genomorphin die von den Herstellern behauptete geringere Giftigkeit besitzt, und ob Genomorphin eine gleiche oder annähernd ähnliche analgetische Wirkung wie anderen Alkaloiden der Morphingruppe zukommt.

Erwähnenswert ist, daß der Einfluß auf das sympathische Nervensystem, der sich bei Morphindarreichung beim Kaninchen in einer durch eine Adrenalinausschüttung der Nebennieren verursachte Hyperglykämie ausdrückt, nach einer Genomorphininjektion fehlt, oder daß nur geringe Blutzuckersteigerungen auftreten, die in keinem Verhältnis zu denen einer Morphinhyperglykämie stehen. —

Die Insulinresistenz, die nach chronischer Zufuhr von Morphin von Birk bei Hunden und Kaninchen beobachtet werden konnte, die sich also in einem verzögerten Abfall des Blutzuckers nach Insulindarreichung zeigt, konnte bei etwa 16tägiger Zufuhr einer allerdings begrenzten Menge von Genomorphin nicht beobachtet werden. Es ist geplant, diese Versuche nach Bereitstellung einer größeren Menge von Genomorphin zu wiederholen. Jedoch scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, daß Genomorphin nicht die gleiche Toxizität wie Morphin besitzt.

Beim Menschen ist der Einfluß von Genomorphin auf Puls und Blutdruck, ebenso wie beim Morphin, gering.

Die Beobachtung der Atemvolumina bei einer Reihe von Versuchspersonen unter dem Einfluß des Genomorphins ließ die selektive Beeinflussung des Atemzentrums, die von Morphin her bekannt ist, nicht eindeutig und gleichsinnig in Erscheinung treten. Indessen konnte bei Kranken mit Atemnotbeschwerden und bei einem Fall einer Pleuritis neben der analgetischen Wirkung auch eine Beruhigung der Atmung festgestellt werden.

Es kann somit gesagt werden, daß Genomorphin eine geringere Toxizität als Morphin besitzt, daß jedoch bei therapeutischer Anwendung hinsichtlich der Herbeiführung von Schmerzfreiheit die Wirkung nicht absolut sicher ist.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Arbeit sind folgende:

1. Ebenso wie nach einer subkutanen Morphiuminjektion bleibt auch nach subkutaner Genomorphindarreichung der Blutzucker beim Menschen unbeeinflußt.

2. Nach einer intravenösen Genomorphininjektion beim Kaninchen bleibt der auf einer Adrenalinausschüttung der Nebennieren beruhende Blutzuckeranstieg aus, bezw. er tritt in wesentlich geringerem Maße in Erscheinung.

3. Bei dem längere Zeit mit Genomorphin behandelten Kaninchen verläuft die Blutzuckerkurve nach einer Insulininjektion in genau derselben Weise wie beim unbehandelten Tier. Es scheint bei diesen Versuchen im Gegensatz zur chronischen Morphinzufuhr beim Kaninchen nach Genomorphin keine Insulinresistenz aufzutreten.

4. An 14 Versuchspersonen konnte nach subkutaner Genomorphinverabreichung keine gleichsinnige Beeinflussung des Atemvolumens und der Atemfrequenz festgestellt werden.

5. Nach subkutaner Genomorphinverabreichung konnten gleichsinnige Veränderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck nicht beobachtet werden.

6. An 19 Fällen werden Beobachtungen über Schmerzbeeinflussung nach subkutaner und peroraler Genomorphinverabreichung mitgeteilt. In einem großen Teil der Fälle ist Genomorphin imstande, für längere Zeit Schmerzfreiheit herbeizuführen.

Tabelle I.

Verhalten des Blutzuckers nach einer subkutanen Genomorphin-Injektion beim Menschen.

Versuchsperson	O		Blutzucker in mg %				
			Zeit in Minuten				
			20	50	70	100	150
♂ 41 J.	94	0,04 g Genomorphin	88	88	90	86	92
♀ 24 J.	87	„	92	90	96	87	89
♂ 49 J.	88	„	90	105	99	99	101
♀ 57 J.	85	„	101	98	94	93	98
♀ 22 J.	105	0,02 g Genomorphin	110	108	102	103	82
♀ 28 J.	100	„	93	84	91	92	100
♀ 18 J.	91	„	109	106	103	101	84

Taballe II.

Verhalten des Blutzuckers nach einer intravenösen Genomorphin-Injektion beim ausgewachsenen Kaninchen.

Protokoll	O		Blutzucker in mg %				
			Zeit in Minuten				
			20	50	70	100	150
1	116	0,04 g Genomorphin	114	119	119	114	110
2	121	„	119	127	121	116	120
3	115	„	137	126	120	128	128
4	115	„	133	131	117	124	112
5	120	„	126	126	136	131	134
6	120	„	154	144	128	131	123
1	125	0,02 g Genomorphin	160	159	135	115	117
2	127	„	136	127	137	131	125
3	109	„	129	135	136	122	117
4	94	„	109	95	104	101	91
5	111	„	109	105	100	95	92
6	126	„	127	129	124	120	130

Tabelle III.

Verhalten des Blutzuckers nach subkutaner Insulin-Injektion (Höchst) bei normalen und unter chronischer Genomorphinwirkung stehender Kaninchen. Gesamt-Injektionsmenge 100 ccm 2% Genomorphin.

Kaninchen I 2630 g		2350 g	
a) vor chronischer Genomorphinzufuhr		b) nach 16tägiger Genomorphinzufuhr	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0	130	0	125
5,2 Einheiten		4,7 Einheiten	
10	100	10	121
30	49	30	54
50	45	50	48
70	38	70	44

Kaninchen II 1900 g		1815 g	
0	110	0	111
3,8 Einheiten		3,6 Einheiten	
10	99	10	109
30	57	30	56
50	61	50	57
70	45	70	56

Kaninchen III 2525 g		2110 g	
0	120	0	118
5,05 Einheiten		4,2 Einheiten	
10	110	10	107
30	57	30	51
50	57	50	50
70	57	70	39

Kaninchen IV 1790 g 1605 g

a) vor chronischer Genomorphinzufuhr		b) nach 16 tägiger Genomorphinzufuhr	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0	104	0	112
3,5 Einheiten		3,2 Einheiten	
10	90	10	103
30	60	30	63
50	65	50	53
70	67	70	46

Kaninchen V 1355 g 2000 g

0	120	0	126
2,71 Einheiten		4 Einheiten	
10	118	10	125
30	62	30	58
50	75	50	55
70	58	70	63

Tabelle IV.

Verhalten des Körpergewichtes unter chronischer Genomorphinzufuhr stehender Kaninchen.

Versuch	Gewicht vor Beginn der chronischen Genomorphinzufuhr	nach 5 tägiger Genomorphinzufuhr	nach 14 tägiger Genomorphinzufuhr
1	2360 g	2520 g	2480 g
2	1880 g	1845 g	1855 g
3	2400 g	2380 g	2250 g
4	1840 g	1730 g	1750 g
5	2040 g	2080 g	2170 g

Tabelle V.

Die Veränderung des Atemvolumens nach subkutaner Genomorphinanwendung.

Nr.	Geschlecht	Diagnose	Anwendung	O_2 Verbrauch in ccm innerhalb v. 10′		
				vorher	nach 30′	nach 90′
1	♀	Verdacht auf multiple Sklerose	2 ccm, 2 %	1850	1870	2170
2	♀	Nervosität	„	2550	2480	2410
3	♂	Ulcus ventriculi	„	2530	2610	2440
4	♀	chron. Gelenkrheumatismus	„	2520	1800	1900
5	♀	Neurasthenie	„	2020	1900	1780
6	♀	Herzinsuffizienz	„	1990	1890	1860
7	♂	Muskelrheumatismus	„	2570	2520	2210
8	♀	z. Beobachtung	„	2680	3080	2760
9	♂	z. Beobachtung	„	2290	2540	2340
10	♂	Verwachsungsbeschwerden	„	2840	2590	2240
11	♂	Ischias	„	2450	2260	2580
12	♂	Ischias	„	2250	2440	2300
13	♀	Adipositas	„	2310	2310	2220
14	♀	∅	„	2670	2720	2570

Tabelle VI.

Das Verhalten von Puls, Blutdruck und Atemfrequenz nach subkutaner Genomorphindarreichung (0,04 g Genomorphin entsprechen 1 Zentigramm Morphium hydrchloricum).

Fall 1.

Zeit	Puls	Atmung	Blutdruck
vorher	84	36	108/78
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	88	28	107/80
nach 20′	80	28	104/78
nach 30′	80	28	105/80
nach 50′	80	28	108/82
nach 100′	76	24	103/75

Fall 2.

Zeit	Puls	Atmung	Blutdruck
vorher	84	32	125/60
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	84	32	123/60
nach 20′	84	32	124/60
nach 30′	84	34	124/62
nach 50′	84	32	128/66
nach 100′	88	33	123/55

Fall 3.

vorher	80	18	136/80
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	76	17	136/83
nach 20′	74	16	145/90
nach 30′	72	16	138/88
nach 50′	72	16	132/81
nach 100′	72	17	138/82

Fall 4.

vorher	88	17	186/136
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	84	16	148/126
nach 20′	84	12	174/130
nach 30′	84	12	176/130
nach 50′	84	12	180/140
nach 100′	84	12	176/126

Fall 5.

vorher	88	24	112/66
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	84	22	106/70
nach 20′	88	22	108/76
nach 30′	84	20	108/72
nach 50′	88	20	106/78
nach 100′	80	22	108/75

Fall 6.

Zeit	Puls	Atmung	Blutdruck
vorher	72	20	112/68
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	72	17	108/62
nach 20′	72	16	105/65
nach 30′	72	16	104/65
nach 30′	68	16	105/65
nach 100′	72	16	105/65

Fall 7.

vorher	80	28	165/85
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	80	28	163/85
nach 20′	76	28	160/80
nach 30′	80	24	160/80
nach 50′	80	25	160/80
nach 100′	80	28	160/80

Fall 8.

vorher	128	20	145/90
	2 ccm Genomorphin subkutan		
nach 10′	128	20	135/90
nach 20′	120	19	135/90
nach 30′	116	19	125/72
nach 50′	120	18	130/85
nach 100′	120	18	120/70

Tabelle VII.

Tabellarische Übersicht der analgetischen Wirkung von Genomorphin in 19 Fällen.

Nr.	Diagnose	Besondere Indikation	Anwendung	Wirkung
1	Lungen- und Kehlkopftuberkulose	Husten, Schlaflosigkeit	20 Tr. peroral	gut
2	Demarkation v. Knochengewebe n. Calcaneuszertrümmerung	Starke Schmerzen	2 ccm subkutan	mittelmäßig
3	Doppelseitige Leistenhernie, Operation	Postoperative Beschwerden	2 ccm subkutan	keine
4	Vordere und hintere Scheidenplastik	Postoperative Beschwerden	2 ccm subkutan	keine
5	Appendizitis (Appendektomie)	Postoperative Beschwerden	2 ccm subkutan	vorübergehend, 4 stündig
6	Rectum Ca, Anlage eines Anus praeternaturalis	Postoperative Beschwerden	20 Tr. peroral	keine, auch nicht n. Eucodal
7	Tumor cerebri	Kopfschmerzen	subkutan und peroral	gut
8	Blasentuberkulose	Schmerzen i. d. Blasengegend, Miktionsbeschwerden	subkutan	gut
9	Tumer der Medulla spinalis	Starke Schmerzparoxysmen i. d. Beinen	subkutan	keine, vorher lange Morphium
10	Polyarthritis rheumatica	Gelenkschmerzen	20Tr.peroral	fast keine
11	Ischias	Starke Ischiasschmerzen	2 ccm subk.	1 1/2 Std. Schmerzfreiheit
12	Neoplasma l. Beckenhälfte	Starke Schmerzen i. d. Beckengegend	mehrmals tägl. 3 × 35 Tr.	keine, aber auch bei anderen Narkotica nicht
13	Blasen Ca mit Knochenmetastasen der Halswirbelsäule	neuralgiforme Schmerzen im Bereich der Halswirbelsäule	mehrmals 3×20 Tr.	vorübergehende Herabsetzung der Schmerzen
14	Sarkom d. l. Halsseite ausgehend von d. l. Tonsille	Schmerzen im Bereiche d. Plexus cervicalis	mehrmals täglich 20 Tr.	Schmerzfreiheit
15	Vulvitis	Jucken	2 ccm subk.	geringes Nachlassen des Juckens
16	Rheumat. Beschwerd. auf d. Basis einer Arthritis deformans bd. Schulter- und Kniegelenke	Gelenkschmerzen, Schlaflosigkeit	3 ccm	Schmerzfreiheit, guter Schlaf
17	Pleuritis sicca	Schmerzen beim Atmen	2 ccm subk.	Schmerzfreiheit
18	Bronchitis	Husten, Schlaflosigkeit, Atemnot	15 Tr.	Beseitigung d. Hustens, guter Schlaf
19	Asthma bronchiale	Atemnot	15 Tr.	Beschwerdefreiheit

Herrn Privatdozent Dr. Anton danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die Unterstützung und Beratung bei der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

1. Keil, Schmidt und Günther, Dtsch. med. Wochenschrift Juni 1933 S. 959.
2. Weisz, Arch. f. experimentelle Pathologie 1932 167 S. 177.
3. Siemenauer und Pulfer, Dtsch. med. Wochenschrift 1929 S. 147.
4. Anton, Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 161 S. 646 (1931).
5. Birk, Dissertation, Gießen 1933.
6. Koopman, Arch. f. internat. Pharmakodynamie 1924 Bd. 29 Heft 1/2 S. 19—20.
7. Anton, Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie 161 H. 1 S. 104 1931.
8. Handbuch der experimentellen Pharmakologie von Heffter 1925 Springer, Berlin S. 912.
9. Anton und Jakobi, Klinische Wochenschrift 1930 Nr. 33 S. 1547.

Lebenslauf.

Als Sohn des Volksschullehrers Wilhelm Theiß wurde ich am 26. Januar 1907 zu Bermersheim (Kreis Worms a. Rh.) geboren. Nach 4jähriger Volksschulzeit besuchte ich die Gymnasien in Bad Kreuznach und Landau (Pfalz), wo ich die Reifeprüfung im März 1928 bestand.

Zum Studium der Medizin begab ich mich an die Universitäten Kiel und Gießen a. d. Lahn, wo ich im Sommer 1930 meine ärztliche Vorprüfung ablegte. Meine klinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten zu Wien und Gießen. Das medizinische Staatsexamen legte ich im Dezember 1933 in Gießen ab.

Mein praktisches Jahr verbringe ich gegenwärtig am Städtischen Stiftungskrankenhaus zu Speyer.

Wilhelm Theiß.